

P24028.P07



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Chong-Oh KIM et al.

Appln No. : 10/635,615

Group Art Unit: Unknown

Filed : August 7, 2003

Examiner: Unknown

For : RADIOACTIVE MAGNETIC FLUIDS FOR TREATMENT OR DIAGNOSIS OF
CANCER, PROCESS FOR PREPARING THEM AND USE THEREOF

**SUPPLEMENTAL CLAIM OF PRIORITY
SUBMITTING CERTIFIED COPY**

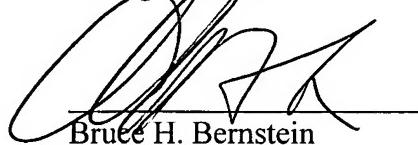
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Sir:

Further to the Claim of Priority filed August 7, 2003 and as required by 37 C.F.R. 1.55,

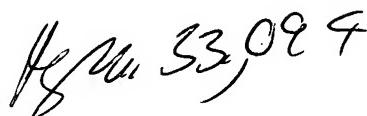
Applicants hereby submit a certified copy of the application upon which the right of priority is granted pursuant to 35 U.S.C. §119, i.e., of Korean Application No.10-2003-0047219, filed July 11, 2003.

Respectfully submitted,
Chong-Oh KIM et al.



Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027

November 6, 2003
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191



대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0047219
Application Number

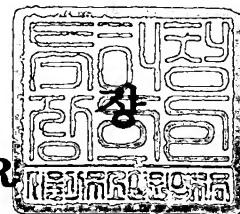
출원년월일 : 2003년 07월 11일
Date of Application JUL 11, 2003

출원인 : 김종오
Applicant(s) KIM, CHONG OH

2003 년 07 월 29 일

특허청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.07.11
【발명의 명칭】	암 치료 또는 암 진단용 방사성 자성유체, 이를 제조하는 방법 및 용도
【발명의 영문명칭】	RADIOACTIVE MAGNETIC FLUIDS FOR TREATMENT OR DIAGNOSIS OF CANCER, PROCESS FOR PREPARAING THEM AND USE THEREOF
【출원인】	
【성명】	김종오
【출원인코드】	4-2003-007287-3
【대리인】	
【성명】	이원희
【대리인코드】	9-1998-000385-9
【포괄위임등록번호】	2003-048488-1
【발명자】	
【성명】	김종오
【출원인코드】	4-2003-007287-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김종희
【성명의 영문표기】	KIM, JONG HEE
【주민등록번호】	520817-1109543
【우편번호】	302-170
【주소】	대전광역시 서구 갈마동 865번지 302호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	황육강
【성명의 영문표기】	HUANG, YU QUANG
【주소】	대전광역시 유성구 궁동 220번지 산학연 510호
【국적】	CN
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박상임
【성명의 영문표기】	PARK, SANG IM

1020030047219

출력 일자: 2003/7/29

【주민등록번호】	750827-2930724		
【우편번호】	305-335		
【주소】	대전광역시 유성구 궁동 과기원아파트 102/303호		
【국적】	KR		
【공개형태】	간행물 발표		
【공개일자】	2003.05.15		
【심사청구】	청구		
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인 이원희 (인)		
【수수료】			
【기본출원료】	20	면	29,000 원
【가산출원료】	8	면	8,000 원
【우선권주장료】	0	건	0 원
【심사청구료】	10	항	429,000 원
【할계】	466,000 원		
【감면사유】	개인 (70%감면)		
【감면후 수수료】	139,800 원		
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 공지예외적용대상(신규성상실의 예외, 출원시의특례)규정을 적용받 기 위한 증명서류_1통		

【요약서】

【요약】

본 발명은 방사성 자성유체, 이를 제조하는 방법 및 그 용도에 관한 것으로서, 구체적으로 본 발명은 암 치료용 또는 암 진단용으로 사용되는 방사성 자성유체로서 이를 제조하는 방법 및 용도에 관한 것이다.

본 발명에 따른 자성유체는 강자성의 철 원소와 베타선과 감마선을 방출하는 구리 원소를 함유하고 있어 효과적으로 암세포를 죽일 수 있고, 감마 사진기에 의해 얻어지는 방사선 사진에 따라 외부 자기장 시스템을 제어함으로써 자성유체를 환부에 정확하게 위치시킬 수 있어 정상 조직에 대한 세포 손상을 최소화하여 방사선 치료에 따른 부작용을 현저히 감소시킬 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 자성유체는 마그네티트 나노입자 표면에 흡착된 데카논 산 또는 노나논 산이 단분자층으로 흡착되어 있는 것으로 데카논 산 또는 노나논 산은 자성 나노입자를 유동성 액상 중에서도 균일하고 안정한 상태로 유지할 수 있게 하고, 자성 나노입자가 산화되는 것을 방지해준다. 또한, 본 발명에 따른 자성유체는 암을 치료하거나 암을 진단하기 위해 사용할 수 있다.

【대표도】

도 1

【색인어】

방사성 자성유체, 암 치료, 암 진단, 약물 전달, 외부 자기장

【명세서】**【발명의 명칭】**

암 치료 또는 암 진단용 방사성 자성유체, 이를 제조하는 방법 및 용도{RADIOACTIVE MAGNETIC FLUIDS FOR TREATMENT OR DIAGNOSIS OF CANCER, PROCESS FOR PREPARAING THEM AND USE THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 방사성 자성유체를 제조하는 방법을 도시화한 것이고,

도 2는 본 발명에 따라 제조된 방사성 자성유체를 이용하여 암을 치료하는 원리를 나타낸 것이고,

도 3은 본 발명에서 10% 를 농도로 2가 구리 이온을 함유하고 있는 마그네티아트 나노입자의 X선 회절 모형을 나타낸 것이고,

도 4는 본 발명에서 마그네티아트 나노입자에 함유되어 있는 2가 구리 이온의 양에 따른 자화곡선을 나타낸 것이고,

도 5는 본 발명에서 마그네티아트 나노입자의 제조시에 사용되는 침전제에 따른 자성유체의 농도, 마그네티아트 나노입자의 자화값 및 공침된 구리 이온의 몰%를 나타낸 것이고,

도 6은 본 발명에 따른 마그네티아트 나노입자의 2가 구리 이온과 2가 철 이온의 합($Cu^{2+} + Fe^{2+}$)과 3가 철 이온(Fe^{3+})의 함량 비율에 따른 자화값을 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

- <7> 본 발명은 방사성 자성유체, 이를 제조하는 방법 및 그 용도에 관한 것으로서, 구체적으로 본 발명은 암 치료용 또는 암 진단용으로 사용되는 방사성 자성유체로서 이를 제조하는 방법 및 용도에 관한 것이다.
- <8> 전 세계에 걸쳐 암은 인간의 건강을 위협하는 심각한 문제이다. 현재 암을 치료하거나 진단하기 위하여 많은 방법과 기술들이 개발되고 있으나, 더 안전하고 효과적인 치료방법을 찾기 위한 기술이 개발되고 있다. 성공적으로 암을 치료하거나 진단하기 위해서는 궁극적으로 정상 세포와 암 세포를 구분하여 정상 세포에는 영향을 끼치지 않고 암 세포만을 선택적으로 약화시키거나 괴사시키는 것이 필요하다. 특히, 암구암 또는 간암은 외과적 수술로 완치될 수 없다.
- <9> 이와 같은 문제점을 해결하기 위하여 화학적 물질을 이용한 화학적 요법, 방사선을 사용하는 방사선 요법 또는 외과적 시술법이 도입되었다.
- <10> 화학적 요법은 암세포를 괴사시킬 수 있는 물질을 신체로 투여하여 그 물질이 암세포를 괴사시킬 수 있도록 하는 방법이다.
- <11> 방사선을 사용하는 방사선 요법은 암을 치료할 수 있는 베타선을 방출하는 방사성 원소를 이용하여 암을 치료하는 방법이다. 방사선 요법은 외부에서 방사선을 처리해 줌으로써 암세포를 괴사시킬 수 있는 외부 방사선 요법과 방사선을 방출하는 물질 즉, 방사성 자성유체를 제

조한 후 이를 몸체로 투입하고, 외부에서 자기장을 걸어줌으로써 방사선을 방출하게 하여 암을 치료하는 내부 방사선 요법이 있다.

<12> 외과적 시술법은 외부에서 직접적으로 암이 발생한 환부를 수술을 통해 제거하거나 치료하는 방법이다.

<13> 구체적으로, 상기 암을 치료하기 위한 요법 중에서 내부 방사선 요법은 베타선을 방출하는 물질로 마그네티트 나노입자를 제조한 후, 제조한 마그네티트 나노입자를 계면 활성제로 코팅시켜 콜로이드 형태의 자성유체를 제조하고 이를 신체에 투여한다. 외부에서 자기장을 걸어주면, 신체로 투여된 자성유체로부터 베타선이 방출되는 반감기동안 자성유체의 위치가 환부 주변으로 고정되어 암세포를 치료할 수 있다.

<14> 한편, 내부 방사선 요법에 사용되는 자성유체는 자성분말을 100 Å 정도로 미세화한 MO_xFe₂O₃(M은 2가의 금속 이온)와 같은 자성 산화물 분말을 주성분으로 하고, 이를 자성분말의 각 입자에 각종 계면 활성제를 흡착하여 피복한 후, 이것들을 유동성 액상중에 균일하고 안정한 상태로 분산시킨 콜로이드 용액의 일종이다. 이러한 자성유체는 통상의 중력이나 자장 등에 의하여 응집 또는 침강하지 않고, 고체와 액체가 분리되지 않는 상태로 액체와 같이 거동하며 자기적 성질을 가지고 있다.

<15> 종래의 외부 방사선 요법은 각종 방사선을 방출하여 암을 치료할 수 있었으나, 암세포에 근접해 있거나 떨어져 있는 정상세포도 괴사시키기 때문에 암 치료 효율을 감소시키고 부작용이 크다는 문제점이 있었다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<16> 상기 문제점을 해결하기 위하여 본 발명은 암을 치료하거나 암을 진단하는데 사용되는 방사성 자성유체를 암세포 부위에 정확하게 위치시킬 수 있도록 함으로써 암 치료 효율을 증가시키고 정상세포의 괴사와 같은 부작용을 최소화할 수 있도록 하기 위한 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<17> 본 발명은 암 치료용 또는 암 진단용으로 사용되는 방사성 자성유체를 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 2가 구리 이온을 함유하고 있는 마그네타이트 나노입자에 계면 활성제가 코팅되어 있는 방사성 자성유체를 제공한다.

<18> 바람직하게는, 본 발명은 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 공침하여 제조한 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 에 계면 활성제가 코팅되어 있는 방사성 자성유체를 제공한다.

<19> 보다 바람직하게는, 본 발명은 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 공침하여 제조한 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 에 계면 활성제인 데카논 산(decanoic acid)으로 1차 코팅되어 있고, 계면 활성제인 노나논 산(nonanoic acid)으로 2차 코팅되어 있는 방사성 자성유체를 제공한다.

- <20> 이 때, 상기 마그네파이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 의 x값은 0.1~0.4인 것이 효과적이 다.
- <21> 상기에서 2가 철 이온을 함유하는 화합물과 3가 철 이온을 함유하는 화합물에 의해 콜로 이드 입자인 Fe_3O_4 가 형성되고, 투입된 2가 구리 이온이 Fe_3O_4 의 2가 철 이온을 치환함으로써 마그네파이트 나노입자 내에 2가 구리 이온을 함유한 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 이 형성된다.
- <22> 상기 마그네파이트 나노입자 내에 위치된 2가 구리 이온은 0.577 메가 전자볼트(MeV)의 에너지와 61.83 시간의 반감기를 가진 방사성 원소로서 베타선을 방출한다. 베타선은 짧은 유효거리를 가지고 있어 수 밀리미터의 생체 조직만을 관통할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 마그네파이트 나노입자로 제조되는 자성유체는 암 주위의 정상 조직을 거의 파괴시키지 않고도 암을 치료할 수 있다.
- <23> 또한, 상기 2가 구리 이온은 암을 진단하는데 자주 사용되는 ^{99m}Tc 의 방사 에너지에 가까운 150 킬로 전자볼트(KeV)의 감마선을 방출한다¹⁾. 감마선은 감마 사진기로 쉽게 영상을 만들 수 있어 외부 자기장 시스템 하에서 자성유체를 암 치료 부위에 모이게 할 수 있다²⁾[¹⁾Urs Hafeli, Gayle Pauer, Sarah Failing, Gilles Tapolsky, 'Radiolabeling of magnetic particles with rhenium-188 for cancer therapy', *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225, 2001, 73-78, ²⁾ Ch. Alexiou, A. Schmidt, R. Klein, P. Hulin, Ch. Bergemann, W. Arnold, 'Magnetic drug targeting : biodistribution and dependency on magnetic field strength', *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252, 2002, 363-366]. 따라서, 본 발명에 따른 마그네파이트 나노입자로 제조되는 자성유체를 동맥내로 투입한 후 감마 사진기에 의해 얻어지는 방사선 사진에 따라 외부 자기장 시스템을 제어함으로

써 자성 유체를 환부에 정확하게 위치시킬 수 있다. 이를 통해 효과적으로 암세포를 죽일 수 있고, 정상 조직에 대한 세포 손상을 최소화하여 방사선 치료에 따른 부작용을 현저히 감소시킬 수 있으며, 간 및 내장을 포함한 미세한 부위에도 정확하게 위치될 수 있어 방사선 치료가 어려웠던 부위에도 효과적으로 치료할 수 있다.

<24> 또한, 마그네티아트 나노입자 결정에서 2가 철 이온은 원자 반지름, 전기 음성도 (electronegativity) 및 원자가(valence)가 2가 구리 이온과 매우 유사하므로 흄-로터리 규칙 (Hume-Rotery rule)에 따라 쉽게 치환될 수 있다. 이와 같은 치환을 통하여 2가 구리 이온이 마그네티아트 결정 내에 고정됨으로써 상기 마그네티아트 나노입자로부터 만들어지는 본 발명에 따른 자성유체가 암 치료 부위로 전달되는 동안 자성유체로부터 이탈할 수 없게 된다. 따라서, 본 발명에 따른 자성유체는 방사선을 방출하는 이온의 운반체 및 약물의 2원적인 역할을 수행할 수 있다.

<25> 또한, 방사선 치료에 의해 암을 치료할 수 있는 방사능의 양은 40~100MBq(Bq:초당 한 원자의 붕괴 변화)이 적합하다. 2가 구리 이온의 경우 상기에 해당되는 방사능을 방출하기 위해서는 초당 $4.89\sim12.22 \times 10^{-11}$ mg의 구리가 붕괴되는 것을 의미하므로, 약간의 2가 구리 이온이 $Fe_{3}O_4$ 의 2가 철 이온을 치환하더라도 치료에 적합한 양의 방사능을 방출할 수 있다.

<26> 상기 사용된 데카논 산 또는 노나논 산은 계면활성제로서 작용하는데, 구체적으로는 공침을 통하여 제조한 마그네티아트 나노입자의 표면에 데카논 산 또는 노나논 산이 단분자층으로 흡착된다. 흡착된 데카논 산 또는 노나논 산은 마그네티아트 나노입자들로 하여금 반발력을 증가시키고 친수성을 띠게 하여 유동성 액상 중에서도 균일하고 안정한 상태로 유지될 수 있게 한다. 또한, 상기 단분자층에서 데카논 산 또는 노나논 산의 카르복실기가 외부로 노출되어

있어 자성유체가 산화되는 것을 방지해준다. 또한, 데카논 산 또는 노나논 산은 체내에서 분해되는 생분해성 지방산으로 실험체의 혈색소에 섞여지게 되므로 임상용으로서 아주 적합한 계면활성제이다.

<27> 또한, 본 발명은

<28> (가) 침전제 존재하에서 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 공침하여 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 를 제조하는 단계(단계 1);

<29> (나) 상기 제조한 마그네타이트 나노입자를 데카논 산으로 1차 코팅하는 단계(단계 2);
및

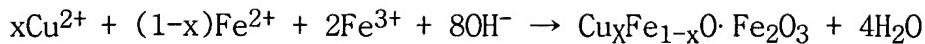
<30> (다) 상기 1차 코팅된 마그네타이트 나노입자를 노나논 산으로 2차 코팅하는 단계(단계 3)로 이루어지는 방사성 자성유체를 제조하는 방법을 제공한다.

<31> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<32> (단계 1)

<33> 상기 단계 1은 하기 반응식 1에서 보여지는 바와 같이 침전제 존재 하에서 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 공침하여 구리와 철을 함유하는 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 를 제조하는 단계이다.

<34> 【반응식 1】



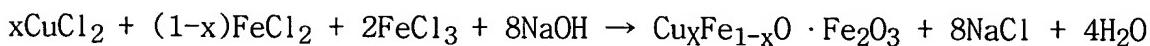
<35> 상기 공침은 상기 화합물을 혼합하여 80°C 이상의 온도에서 가열 및 교반하는 것으로, 이와 같은 과정을 통하여 2가 철 이온을 함유하는 화합물과 3가 철 이온을 함유하는 화합물에 의해 콜로이드 입자인 Fe_3O_4 이 형성되고, 투입된 2가 구리 이온이 Fe_3O_4 의 2가 철 이온을 치환함으로써 마그네타이트 나노입자 결정 내에 2가 구리 이온을 함유한 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 이 형성된다.

<36> 또한, 상기 침전제로 가성 소다를 사용하는 것이 바람직한데, 암모니아수를 사용할 경우에는 반응하지 않은 암모니아가 $Cu(OH)_2$ 와 반응하여 킬레이트 화합물 $[Cu(NH_3)_4]^{2+}$ 을 형성하므로 추가적인 수세 과정이 필요하기 때문이다. 또한, 마그네타이트 나노입자의 성장을 억제하기 위해서는 격렬히 교반하는 것이 바람직하다.

<37> 또한, 2가 구리 이온과 2가 철 이온의 합($Cu^{2+} + Fe^{2+}$)과 3가 철 이온(Fe^{3+})의 함량 비율은 (1.0~1.4): 2가 되는 것이 바람직하다

<38> 상기 2가 철 이온을 함유하는 화합물 및 3가 철 이온을 함유하는 화합물은 2가 철 염화물($FeCl_2 \cdot 4H_2O$) 및 3가 철 염화물($FeCl_3 \cdot 6H_2O$)을 사용하는 것이 바람직하고, 상기 2가 구리 이온을 함유하는 화합물은 구리 염화물($CuCl_2 \cdot 2H_2O$)를 사용하는 것이 효과적이다. 상기 염화물을 사용할 경우 단계 1의 반응은 하기 반응식 2로 나타낼 수 있다.

<39> 【반응식 2】



<40> (상기에서 x는 0.1~0.4 이다)

<41> 상기 공침법을 통해 제조된 마그네타이트 나노입자의 평균 입경은 약 10nm이며, 계면활성제의 사용으로 자성유체 내에서 입자의 응집 및 침전을 방지할 수 있다.

<42> (단계 2)

<43> 단계 2는 상기 제조한 마그네타이트 나노입자를 데카논 산으로 1차 코팅하는 단계이다.

<44> 상기 단계 1에서 제조한 마그네타이트 나노입자와 데카논 산을 혼합한 후, 80°C에서 30분 동안 가열 및 교반하여 데카논 산을 마그네타이트 나노입자의 표면에 흡착시킴으로써 친수성의 자성유체를 제조할 수 있다.

<45> (단계 3)

<46> 단계 3은 상기 단계 2에서 1차 코팅된 마그네타이트 나노입자를 노나논 산(nonanoic acid)으로 2차 코팅하는 단계이다.

<47> 상기 단계 2에서 1차 코팅된 마그네타이트 나노입자와 노나논 산을 혼합한 후, 60°C에서 30분 동안 가열 및 교반하여 노나논 산을 마그네타이트 나노입자의 표면에 흡착시킴으로써 친수성의 자성유체를 제조할 수 있다.

<48> 본 발명에 따른 방사성 자성유체를 제조하는 방법을 도 1에 구체적으로 나타내었다. 도 1에서 보여지는 바와 같이 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 80°C까지 가열하고 균일한 온도 유지를 위해 5분동안 교

반한 후 가성소다를 첨가하여 마그네타이트 나노입자를 침전시킨다. 이 침전물을 데카논 산과 함께 가열 및 교반하여 데카논 산으로 1차 코팅한 후, 코팅된 데카논 산이 이탈하지 않도록 실온까지 냉각시킨다. 화학적으로 흡착된 데카논 산 이외에 과량으로 남아있는 데카논 산을 제거하기 위하여 아세톤으로 세척하고, 이어서 남아있는 아세톤을 제거하기 위하여 물로 세척한다. 그런 후 다시 노나논 산으로 2차 코팅함으로써 본 발명에 따른 방사성 자성유체를 제조할 수 있다.

<49> 본 발명에 따라 제조된 방사성 자성유체를 이용하여 암을 치료하는 원리를 도 2에 구체적으로 나타내었다.

<50> 도 2에서 보여지는 바와 같이 본 발명에 따라 제조된 방사성 자성유체를 동맥 내로 주사 투여한 후, 본 발명에 따른 자성유체로부터 방사능인 베타선 및 감마선이 방출되는 반감기 (61.83시간)동안 외부 자장 시스템하에서 자장을 걸어주면서 환부 주변에 고정시키면. 방출된 베타선은 암세포를 죽여 암을 치료할 수 있고, 방출된 감마선은 감마 사진기에 의해 방사선 사진을 만들 수 있으며 이에 따라 외부 자기장 시스템을 제어함으로써 자성 유체를 환부에 정확하게 위치시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 방사성 자성유체는 암 치료제 또는 암 진단 시약으로 사용할 수 있다.

<51> 또한, 본 발명에 따른 자성유체는 암 치료 및 암 진단으로서의 용도 이외에도 약물 전달 또는 세포 분리와 같은 생물 의약분야에 널리 사용할 수 있다. 본 발명에 따른 자성유체의 표

면에 약물이 흡착될 수 있으며, 외부 자기장의 통제를 통하여 목적 부위로 자성유체를 전달함으로써 본 발명에 따른 자성유체를 약물 전달 분야에 사용할 수 있다.

<52> 본 발명을 하기 실시예에 의하여 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명이 하기 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

<53> <실시 예 1>

<54> $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 1.548g, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 4.700g 및 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.148g을 증류수 80ml에 용해시키고, 분당 300회 회전으로 교반하면서 80°C까지 가열하였다. 온도를 유지하면서 가성소다 수용액 10ml(가성소다 6g 포함)를 첨가하고 교반하여 마그네타이트 나노입자를 침전시켰다.

<55> 데카논 산 400mg을 아세톤 30ml에 용해시켜 데카논 산 용액을 제조하였다. 그런 후, 상기 데카논 산 용액을 상기 침전한 마그네타이트 나노입자 화합물에 6회 투입하고 안정한 화학적 흡착을 위해 80°C에서 30분 동안 교반하면서 가열하였다. 이와 같은 과정을 거쳐 마그네타이트 나노입자 화합물을 실온까지 냉각시키고, 순차적으로 아세톤 및 물로 세척하였다. 이어서, 노나논 산 3ml와 암모니아수 2ml를 5분 간격으로 첨가한 후 60°C에서 30분 동안 교반하면서 가열하였다. 그런 후, 마그네타이트 나노입자를 실온까지 냉각시킴으로써 본 발명에 따른 방사성 자성유체를 제조하였다.

<56> <실험 예 1>

<57> 본 발명에 따른 마그네타이트 나노입자의 자화값의 변화

<58> 상기 실시예 1에서 제조된 마그네타이트 나노입자를 시료로 하고, X-선 회절(X-ray diffraction, XRD)을 이용하여 회절모형을 측정하였다. 본 발명에서 2가 구리 이온이 Fe_3O_4 결정의 2가 철 이온을 치환하였는지를 알아보기 위하여 표준 회절 피크를 사용하였다.

<59> 그 결과는 도 3에 나타내었다.

<60> 도 3에서 본 발명에 따른 마그네타이트 나노입자에 대한 회절 피크의 강도 및 위치가 표준 회절 피크에 비하여 크게 변화하였음을 알 수 있다. 이것은 본 발명에 따른 마그네타이트 나노입자의 결정에서 반자성인 2가 구리 이온이 2가 철 이온을 치환하고 있기 때문이다. 구체적으로, 2가 구리 이온의 반경(0.072nm)은 2가 철 이온의 반경(0.087nm)보다 작기 때문에 2가 구리 이온이 2가 철 이온과 치환될 때, 결정의 간격이 감소하여 브래그 법칙(Bragg's law)에 의해 회절각이 증가하므로 피크위치는 오른 쪽으로 이동하게 된다. 도 3에서 보여지는 바와 같이, 본 발명에 따른 마그네타이트 나노입자의 회절 피크가 표준 회절 피크 상의 오른 쪽으로 이동되어 있다.

<61> <실험 예 2>

<62> 마그네타이트 나노입자에 함유되어 있는 2가 구리 이온의 양에 따른 자화값 (magnetization)의 변화

<63> 본 발명에 따른 마그네타이트 나노입자에 대하여 2가 구리 이온의 함량 변화에 따른 자화값을 측정하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

<64> 실험 방법은 다음과 같다.

<65> 하기 표 1에 기재되어 있는 출발 시료의 양으로 실시예 1의 방법을 수행하여 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 를 제조하였다.

<66> 제조된 마그네타이트 나노입자의 철 이온과 구리 이온의 농도를 원자 흡수 분광분석 (Atomic Absorption spectroscopy, AA)으로 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 의 x 값을 결정하였다. 그 결과를 표 1에서 시료량과 함께 나타내었다.

<67> 【표 1】

	$CuCl_2 \cdot 2H_2O$ 의 함량(g)	$FeCl_2 \cdot 4H_2O$ 의 함량(g)	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 의 함량(g)	x
시료 1	0.148	1.548	4.7	0.1
시료 2	0.296	1.376	4.7	0.2
시료 3	0.445	1.204	4.7	0.3
시료 4	0.593	1.032	4.7	0.4

<68> 상기 표 1에서 보여지는 바와 같이 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 의 x가 0.1, 0.2, 0.3 또는 0.4인 마그네타이트 나노입자를 제조하고, 시료진동형 자력계(Vibrating Sample Magnetometer, VSM)로 자화값을 측정하였다.

<69> 그 결과는 도 4에 나타내었다. 도 4에서 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 의 x가 0.1, 0.2, 0.3 또는 0.4인 마그네타이트 나노입자를 각각 $Cu_{0.1}$, $Cu_{0.2}$, $Cu_{0.3}$ 또는 $Cu_{0.4}$ 로 표시하였다.

<70> 도 4에서 보여지는 바와 같이, 마그네타이트 나노입자에 함유되어 있는 2가 구리 이온량의 증가에 따라 자화값이 감소하고 있다. 이 이유는 본 발명에 따른 마그네타이트 나노입자를 제조하는 과정에서 반자성(diamagnetic)인 구리 원소가 Fe_3O_4 결정 입자 내의 Fe^{2+} 이온을 치환하고 있기 때문이다.

<71> <실험 예 3>

- <72> 마그네타이트 나노입자의 제조시에 사용되는 침전제의 영향
- <73> 본 발명에서 마그네타이트 나노입자 제조시에 사용되는 침전제가 자성유체의 농도, 마그네타이트 나노입자의 자화값 및 공침된 구리 이온의 몰 백분율에 미치는 영향을 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- <74> 실험방법은 다음과 같다.
- <75> 마그네타이트 나노입자 제조시에 사용되는 침전제로 암모니아수(NH_4OH) 혹은 가성소다(NaOH)를 10㎖ 또는 15㎖로 사용하고, 상기 실시예 1의 방법을 수행하여 마그네타이트 나노입자를 제조하였다.
- <76> 상기 실험 예 2에 기재되어 있는 방법으로 마그네타이트 나노입자의 자화값 및 구리 이온의 몰 백분율을 측정하였다. 또한, 상기 실시예 1의 방법을 사용하여 자성유체를 제조하고 자성유체의 농도를 계산하였다.
- <77> 그 결과는 도 5에 나타내었다.
- <78> 도 5에서 보여지는 바와 같이 자성유체의 농도는 침전제로 가성소다 또는 암모니아수를 사용하는 것에 영향을 받지 않았다. 그러나, 침전제로 암모니아수에 비해 가성소다를 사용할 경우 마그네타이트 나노입자의 자화값은 감소한 반면, 마그네타이트 나노입자에 공침된 구리 이온의 몰 농도는 증가하였다. 이것은 상기 실험 예 2의 결과와 일치한다.

<79> <실험 예 4>

<80> 마그네타이트 나노입자에 대한 2가 구리 이온과 2가 철 이온의 합($Cu^{2+} + Fe^{2+}$)과 3가 철 이온(Fe^{3+})의 함량 비율에 따른 자화값의 변화

<81> 본 발명에 따른 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 의 2가 구리 이온과 2가 철 이온의 합($Cu^{2+} + Fe^{2+}$)과 3가 철 이온(Fe^{3+})의 함량 비율이 마그네타이트 나노입자의 자화값에 미치는 영향을 알아보았다. 공침법을 이용한 마그네타이트 나노입자의 제조시, $(Cu^{2+} + Fe^{2+}) : (Fe^{3+})$ 의 이론적인 함량 비율이 1:2일 때 자기적 성질이 가장 좋으며, 이 비율은 불활성 기체의 분위기에서 제조할 경우에 적합하다. 그러나, 공기중에서 제조할 경우 산소의 영향으로 첨가량과 제조된 양의 비율에서 적합한 몰비를 얻기가 어려워 좋은 자기적 성질을 기대할 수 없다. 따라서, 본 실험예에서는 $(Cu^{2+} + Fe^{2+})$ 와 (Fe^{3+}) 의 함량 비율을 1.0이하:2, 1.1:2, 1.2:2, 1.3:2, 1.4:2 및 1.4초과:2로 변화시켜 마그네타이트 나노입자를 제조한 후, 제조된 마그네타이트 나노입자의 자기적 특성을 조사하였다. 상기 실험예 2에 기재되어 있는 방법으로 상기 제조된 마그네타이트 나노입자의 자화값을 측정하고 그 결과를 도 6에 나타내었다.

<82> 도 6에서, $(Cu^{2+} + Fe^{2+}) : (Fe^{3+})$ 가 1.3:2일 때, 최대의 자화값을 나타내고 있다. 한편, $(Cu^{2+} + Fe^{2+}) : (Fe^{3+})$ 의 비율이 1.0이하:2일때 또는 1.4초과:2의 비율에서는 마그네타이트 자성 미립자를 제조할 수 없었다.

【발명의 효과】

<83> 상기 기술한 바와 같이, 본 발명에 따른 자성유체는 방사선을 방출하는 이온의 운반체 및 약물의 2원적인 역할을 수행할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 자성유체는 베타선과 감마선을 방출하는 구리 원소를 함유하고 있어 암 주위의 정상 조직을 거의 파괴시키지 않고

암을 치료할 수 있으며, 감마 사진기에 의해 얻어지는 방사선 사진에 따라 외부 자기장 시스템을 제어함으로써 자성유체를 환부에 정확하게 위치시킬 수 있다. 이를 통해 효과적으로 암세포를 죽일 수 있고, 정상 조직에 대한 세포 손상을 최소화함으로써 방사선 치료에 따른 부작용을 현저히 감소시키게 된다.

<84> 또한, 본 발명에 따른 자성유체는 마그네티트 나노입자의 표면에 데카논 산 또는 노나논 산이 단분자층으로 흡착되어 있어 마그네티트 나노입자 간의 반발력을 증가시키고 친수성을 띠게 하여 유동성 액상 중에서도 균일하고 안정한 상태로 유지될 수 있게 하며, 상기 단분자층에서 데카논 산 또는 노나논 산의 카르복실기가 외부로 노출되어 있어 자성 나노입자가 산화되는 것을 방지해준다.

<85> 따라서, 본 발명에 따른 자성유체는 암을 치료하거나 암을 진단하기 위해 사용할 수 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

2가 구리 이온을 함유하고 있는 마그네타이트 나노입자에 계면 활성제가 코팅되어 있는 방사성 자성유체.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 방사성 자성유체가 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 공침하여 제조한 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 에 계면 활성제가 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 방사성 자성유체.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 상기 방사성 자성유체가 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 공침하여 제조한 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 에 계면 활성제인 데카논 산(decanoic acid)으로 1차 코팅되어 있고, 계면 활성제인 노나논 산(nonanoic acid)으로 2차 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 방사성 자성유체.

【청구항 4】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 의 x가 0.1~0.4 범위에 있는 것을 특징으로 하는 방사성 자성유체.

【청구항 5】

(가) 침전제 존재하에서 2가 철 이온을 함유하는 화합물, 3가 철 이온을 함유하는 화합물 및 2가 구리 이온을 함유하는 화합물을 공침하여 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 를 제조하는 단계(단계 1);

(나) 상기 제조한 마그네타이트 나노입자를 데카논 산으로 1차 코팅하는 단계(단계 2); 및

(다) 상기 1차 코팅된 마그네타이트 나노입자를 노나논 산으로 2차 코팅하는 단계(단계 3)로 이루어지는 방사성 자성유체를 제조하는 방법.

【청구항 6】

제 5항에 있어서, 상기 마그네타이트 나노입자 $Cu_xFe_{1-x}O \cdot Fe_2O_3$ 의 x가 0.1~0.4 범위에 있는 것을 특징으로 하는 방사성 자성유체를 제조하는 방법.



1020030047219

출력 일자: 2003/7/29

【청구항 7】

제 5항에 있어서, 상기 침전제가 가성소다인 것을 특징으로 하는 방사성 자성유체를 제조하는 방법.

【청구항 8】

제 5항에 있어서, 상기 2가 구리 이온과 2가 철 이온의 합(Cu^{2+} Fe^{2+})과 3가 철 이온(Fe^{3+})의 함량 비율이 (1.0~1.4):2인 것을 특징으로 하는 방사성 자성유체를 제조하는 방법.

【청구항 9】

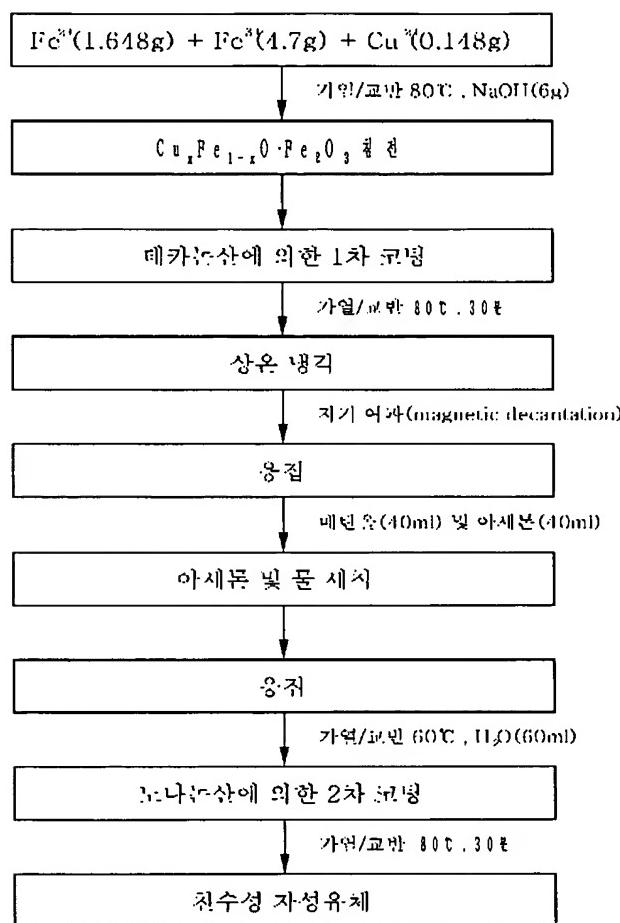
제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 방사성 자성유체를 함유하는 암 치료제.

【청구항 10】

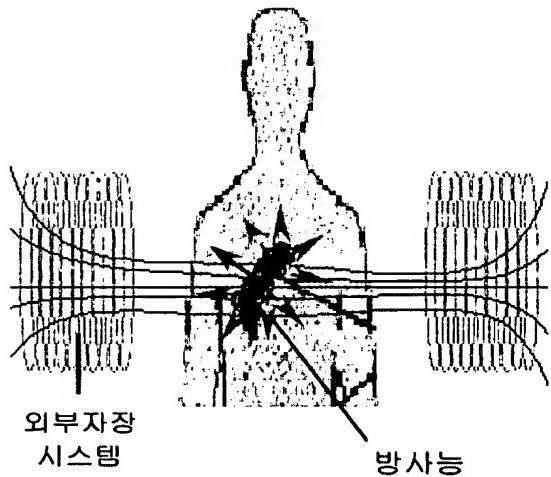
제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 방사성 자성유체를 함유하는 암 진단 시약.

【도면】

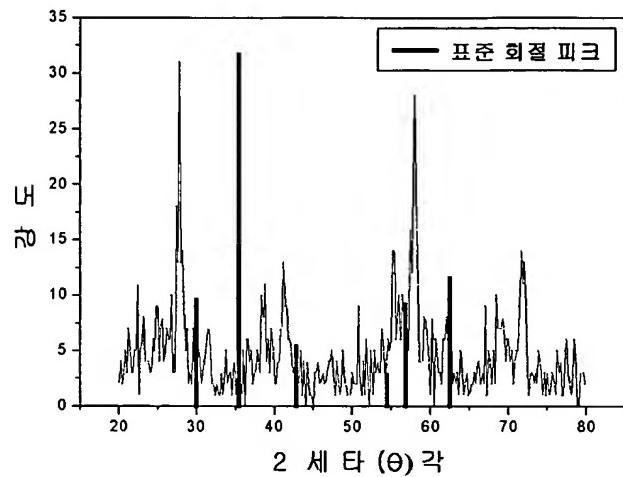
【도 1】



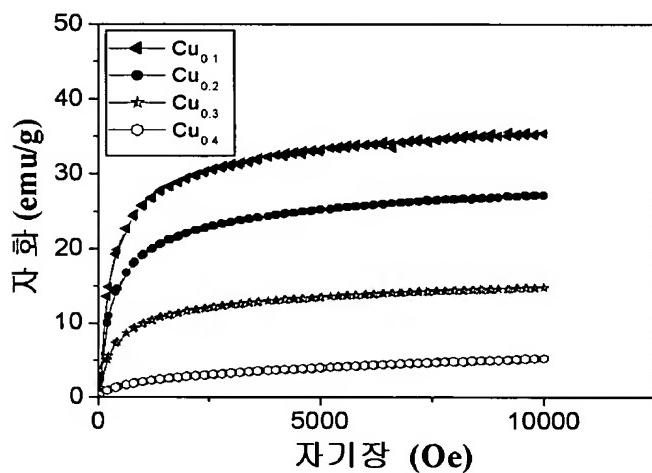
【도 2】



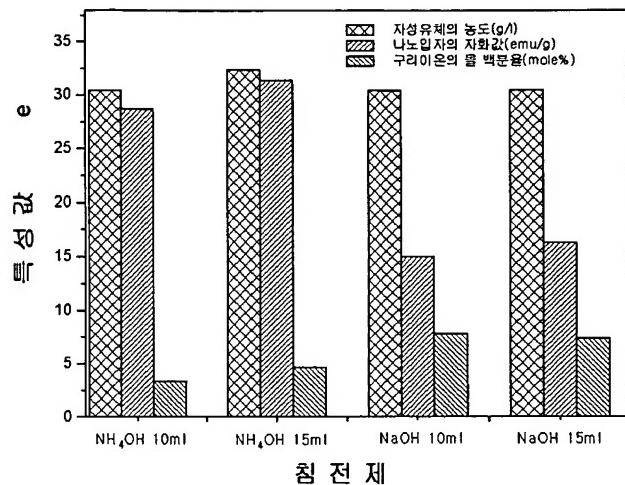
【도 3】



【도 4】



【도 5】



【도 6】

